

Pour la pratique

Éric OKSENHENDLER

Service d'immunologie clinique et d'hématologie
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude-Vellefaux
75010 Paris

Physiopathologie

Les maladies auto-immunes sont des affections mettant en jeu l'action d'anticorps ou de lymphocytes T. Ces effecteurs immunitaires reconnaissent des antigènes du soi et conduisent à la formation de lésions diffuses ou restreintes à un type cellulaire. Le déclenchement de cette pathologie auto-immune peut être secondaire à une infection avec parfois un phénomène de réactivité croisée entre un antigène exprimé par l'agent infectieux et un antigène normalement exprimé par un ou plusieurs types cellulaires de l'organisme. Il existe, pour la plupart des affections auto-immunes, une prédisposition génétique favorisant le déclenchement du processus pathogène.

La plupart des cytopénies auto-immunes correspondent à l'apparition d'anticorps reconnaissant un antigène exprimé à la surface de l'un des éléments figurés du sang : hématies, polynucléaires, plaquettes... Elles peuvent être isolées, associées entre elles, associées à d'autres complications auto-immunes ou encore s'inscrire dans le cadre d'une maladie auto-immune générale dans laquelle l'apparition d'une cytopénie auto-immune n'est qu'un des éléments du processus pathogène.

Hémolyse, neutropénie, thrombocytopénie auto-immunes

Diagnostic biologique

Dans l'immense majorité des cas, ces cytopénies correspondent à l'apparition d'anticorps dirigés contre les hématies, les polynucléaires neutrophiles ou les plaquettes, qui se fixent à la surface de ces cellules, conduisant à la destruction cellulaire soit directe faisant intervenir l'action du complément, soit indirecte par la destruction de ces cellules par le système macrophagique.

Le diagnostic repose donc sur la mise en évidence, par un test direct sur les cellules concernées, de la présence de l'auto-anticorps.

Anémie hémolytique auto-immune

Le diagnostic est évoqué devant une anémie normo- ou macrocytaire, régénérative associée à des signes d'hémolyse. Il est affirmé par la démonstration de la présence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires à la surface des hématies par le test de Coombs direct. Ce test a une réelle valeur diagnostique, même s'il existe des faux négatifs et surtout des faux positifs liés à une adsorption non spécifique d'immunoglobulines à la surface des hématies en cas d'hyper- γ -globulinémie polyclonale importante. De plus, le diagnostic d'hémolyse auto-immune ne doit pas être systématiquement écarté devant une anémie arégénérative car la cible de l'auto-anticorps peut être présente sur les cellules médullaires différenciées de la lignée érythroblastique entraînant un « blocage » de la régénération. De même, une hémolyse peut être compensée par une forte régénération avec un taux d'hémoglobine proche de la normale. Dans la majorité des cas, le test de Coombs révèle la présence d'immunoglobulines (Ig)G isolées ou associées à du complément. Parfois, il ne met en évidence que la présence de complément à la surface des érythrocytes. Cela peut correspondre à la présence d'un auto-anticorps d'isotype IgM, actif à basse température et appelé « agglutinine froide ».

Thrombocytopénie auto-immune

Dans les thrombocytopénies auto-immunes, souvent appelées purpura thrombocytopénique, le test permettant la mise en évidence d'auto-anticorps à la surface des plaquettes est de réalisation et d'interprétation plus délicates. Malgré des progrès récents qui permettent non seulement de mettre en évidence un excès d'immunoglobulines à la surface des plaquettes, mais également de définir leur spécificité antigénique, ce test n'a pas une aussi bonne valeur diagnostique que le test de Coombs dans les anémies immunes. L'existence de faux positifs et de faux négatifs, associée à la difficulté de réaliser ce test lorsque la thrombocytopénie est très profonde, ne permet pas de le retenir comme critère diagnostique. Dans ce cas, le diagnostic est indirect, devant la normalité du reste de l'héogramme, la normalité du myélogramme montrant un nombre normal ou augmenté de mégacaryocytes, la normalité du frotis sanguin et l'absence d'anomalie de la coagulation. Enfin, la réponse au traitement confirme cette hypothèse diagnostique.

L'étude isotopique évaluant la durée de vie de pla-

quettes marquées est réservée à des situations où il existe un doute diagnostique alors que l'on s'achemine vers une splénectomie.

Neutropénie auto-immune

Les neutropénies auto-immunes sont plus rares chez l'adulte, et le test diagnostique permettant de mettre en évidence la présence d'auto-anticorps à la surface des neutrophiles est encore réservé à certains laboratoires spécialisés. De plus, ce type de cytopénie fait également intervenir, dans certaines circonstances, d'autres effecteurs que les anticorps et, en particulier, certains lymphocytes T. Le diagnostic direct en est donc souvent difficile.

Aspects cliniques

Dans les formes aiguës d'anémie hémolytique auto-immune, l'anémie peut s'associer à de la fièvre, des symptômes digestifs et une splénomégalie. La pâleur et les urines noires suggèrent le diagnostic. L'ictère peut être secondaire. Dans les anémies immunes d'évolution chronique, la symptomatologie se résume souvent aux signes fonctionnels d'anémie. La maladie chronique des agglutinines froides est évoquée chez des sujets âgés devant des symptômes cliniques déclenchés par le froid et en particulier une acrocyanose ou des poussées d'hémoglobinurie. Les signes d'anémie sont souvent moins nets.

La thrombocytopénie auto-immune est le plus souvent révélée par l'apparition de symptômes hémorragiques cutanés ou muqueux, sous la forme d'un purpura pétéchial parfois associé à des bulles hémorragiques de la cavité buccale et des épistaxis. Ces symptômes apparaissent en règle pour des thrombocytopénies profondes (inférieures à $10\,000/\text{mm}^3$) et sont plus fréquents lorsque l'installation de la thrombocytopénie a été brutale, ce qui est souvent le cas des formes secondaires à une prise médicamenteuse. L'examen du fond d'œil à la recherche d'hémorragies rétinienues n'est qu'un des éléments permettant d'évaluer la gravité du purpura thrombocytopénique.

Les neutropénies auto-immunes, bien que souvent profondes, peuvent rester longtemps peu symptomatiques. Néanmoins, ces patients restent exposés aux risques d'infections sévères et en particulier d'infections septiciémiqes à pyogènes qui peuvent révéler la maladie. Les neutropénies profondes peuvent également être associées à des aphtes buccaux et (ou) génitaux.

Enquête étiologique et affections associées

Dans le cadre des anémies hémolytiques à auto-anticorps chaud et Coombs positif de type IgG ou IgG + complément, l'enquête étiologique, après avoir éliminé la possible responsabilité d'un médicament, s'oriente dans un 1^{er} temps vers la recherche d'une hémopathie lymphoïde, d'une maladie auto-immune ou d'une infection aiguë.

Dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs, il s'agit le plus souvent d'hémopathies lymphoïdes chroniques de faible malignité comme la leucémie lymphoïde chronique. Il faut signaler la fréquence accrue d'une anémie hémolytique auto-immune chez les patients traités par fludarabine.

Une hémolyse auto-immune peut également s'observer au cours de la macroglobulinémie de Waldenström ou au cours de certaines proliférations lymphoïdes plus agressives comme la lymphadénopathie angio-immunoblastique.

Il convient donc de chercher des adénopathies périphériques ou profondes, une splénomégalie dont l'interprétation est difficile dans ce contexte et la présence d'une population lymphoïde B clonale dans le sang. Les maladies auto-immunes associées sont dominées par le lupus érythémateux disséminé, justifiant ainsi la recherche systématique d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-ADN (acide désoxyribonucléique) ainsi qu'un dosage du complément et du syndrome des antiphospholipides, qui peut associer à l'anémie immune un purpura thrombocytopénique immunitaire et des signes biologiques ou cliniques de maladie lupique. L'enquête étiologique à la recherche d'une infection virale a le plus souvent peu d'intérêt en dehors de la recherche d'une infection aiguë par le virus d'Epstein-Barr ou à cytomégalovirus.

Enfin, il convient de rechercher un déficit immunitaire et en particulier une hypo- γ -globulinémie par une étude en électrophorèse associée à un dosage pondéral des IgG, IgA et IgM.

L'enquête d'une anémie hémolytique auto-immune par agglutinines froides varie en fonction du contexte clinique et du caractère monoclonal ou polyclonal des IgM anti-érythrocytaires.

La maladie des agglutinines froides équivaut à une macroglobulinémie de Waldenström pour laquelle le syndrome lymphoprolifératif est le plus souvent minime, voire indétectable, et qui se caractérise par la présence d'une IgM le plus souvent κ , à activité anti-érythrocytaire, monoclonale et détectable dans le sérum et à la surface des globules rouges. Les agglutinines froides polyclonales sont le plus souvent observées dans un contexte infectieux dont le prototype est la pneumopathie à mycoplasme.

L'évaluation étiologique d'un purpura thrombocytopénique immunologique débute avant tout par la recherche d'un médicament potentiellement incriminable et ce d'autant qu'il s'agit d'un sujet âgé. Comme pour les anémies auto-immunes, il convient de rechercher une hémopathie lymphoïde associée et une maladie auto-immune générale de type lupique.

L'enquête infectieuse est le plus souvent décevante et ne doit pas être extensive. Elle doit néanmoins comprendre au minimum une sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) compte tenu de la fréquence prise par cette étiologie dans les purpuras thrombocytopéniques de l'adulte jeune.

En ce qui concerne les neutropénies auto-immunes de

l'adulte, dans leur forme chronique, le problème essentiel est posé par l'association à une possible polyarthrite rhumatoïde, qu'il s'agisse ou non d'un syndrome de Felty au sens strict ou d'une polyarthrite peu symptomatique sans splénomégalie.

Orientations thérapeutiques

Les cytopénies auto-immunes sont le plus souvent sensibles à une corticothérapie. Les anémies nécessitent au moins initialement une corticothérapie supérieure ou égale à 1 mg/kg/j, avec une posologie lentement dégressive sur plusieurs mois. Les purpuras sont traités avec des posologies équivalentes, voire inférieures, et surtout sur une période brève de quelques semaines, sauf lorsque cette cytopénie s'inscrit dans le cadre d'une maladie plus générale comme un lupus érythémateux disséminé. La sensibilité à la corticothérapie des neutropénies auto-immunes est plus inconstante. Le traitement de recours en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance à forte dose reste la splénectomie, qui est constamment efficace dans les anémies hémolytiques auto-immunes à Coombs IgG, efficace dans plus de 80 % des purpuras auto-immuns classiques et d'efficacité souvent plus transitoire au cours des neutropénies auto-immunes.

En cas d'échec de ces traitements, il est possible, dans toutes ces indications, d'avoir recours à des immunosuppresseurs de type azathioprine, cyclophosphamide ou méthotrexate. Dans les purpuras auto-immuns, il faut souligner l'efficacité thérapeutique d'autres médicaments, comme la dapsone et le danasol, et dans les neutropénies auto-immunes la possibilité d'avoir une réponse avec l'utilisation de doses modérées de facteur de croissance de type G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*).

Lorsque ces cytopénies apparaissent dans le cas d'une maladie auto-immune générale, il est nécessaire de traiter la maladie de fond tout en sachant qu'il est possible d'avoir une dissociation entre l'évolution de la cytopénie et l'évolution de la maladie générale. Il en est de même pour les hémopathies lymphoïdes.

Anémies d'origine centrale et immunologique par dysérythropoïèse ou érythroblastopénie

La *maladie de Biermer* est caractérisée par une dysérythropoïèse secondaire à une carence en vitamine B12. Dans ce cadre, le caractère auto-immun est indirect puisqu'il est lié à la présence d'anticorps dirigés contre les cellules pariétales de l'estomac et le facteur intrinsèque. Cette activité auto-anticorps ne permet donc plus l'absorption normale de la vitamine B12 au niveau de l'iléon. La présentation clinique d'une anémie par carence en vitamine B12 associe une anémie macrocytaire, arégénérative, avec souvent des stigmates minimes d'hémolyse correspondant à l'avortement intra-médullaire et un taux élevé des LDH. Il

s'y associe parfois des signes neurologiques. Cette présentation ne permet pas de distinguer une carence en vitamine B12 par malabsorption sur lésions digestives primitives (gastrectomie, lésions de l'iléon terminal) d'une maladie de Biermer.

La mise en évidence d'une gastrite atrophique, d'auto-anticorps anti-facteur intrinsèque et éventuellement de la correction possible du test de Schilling en présence de facteur intrinsèque exogène permet d'affirmer le diagnostic. Le traitement repose sur l'apport intramusculaire mensuel de vitamine B12 à vie. La surveillance doit comprendre la réalisation régulière d'une endoscopie digestive haute compte tenu d'un risque accru de cancer de l'estomac.

Les *érythroblastopénies auto-immunes* représentent une entité relativement rare, caractérisée par une anémie arégénérative et une disparition de la lignée érythroblastique au niveau médullaire. Celle-ci peut néanmoins persister sous la forme de quelques éléments très immatures. La physiopathologie de ces érythroblastopénies auto-immunes peut faire intervenir des inhibiteurs sériques, voire des auto-anticorps dirigés contre les précurseurs de l'érythropoïèse ou, dans de rares observations, contre l'érythropoïétine. L'inhibition de l'érythropoïèse peut également être induite par une population lymphoïde, le plus souvent T, capable in vitro d'inhiber la croissance des colonies érythroblastiques. La mise en évidence de ces inhibiteurs sériques ou cellulaires ne fait pas à l'heure actuelle partie des examens diagnostiques de routine et continue à être réalisée dans les laboratoires spécialisés.

En ce qui concerne les affections associées, il s'agit essentiellement du thymome dont la recherche doit être systématique par une imagerie thoracique au cours de toute érythroblastopénie. Il faut rappeler la nécessité d'éliminer une infection à parvovirus B19 responsable d'une érythroblastopénie et d'une anémie chez les patients présentant une hémolyse chronique ou un déficit immunitaire. Le diagnostic de cette infection repose sur les arguments sérologiques et sur la mise en évidence par des techniques de biologie moléculaire (*polymerase chain reaction*, PCR) du virus au niveau de la moelle et (ou) du sang.

Il y a, à l'heure actuelle, de plus en plus d'arguments pour évoquer une origine auto-immune à l'aplasie médullaire dite idiopathique, et en particulier des arguments reposant sur l'efficacité thérapeutique de traitements immunosuppresseurs puissants comme la ciclosporine et le sérum anti-lymphocytaire.

Cytopénies immuno-allergiques

Les cytopénies d'origine immuno-allergique ont une physiopathologie assez proche des cytopénies auto-immunes classiques. Elles sont en règle déclenchées par un médicament suscitant l'apparition d'anticorps spécifiques dirigés contre le médicament ou l'association de ce médicament avec une protéine membra-

naire (neutrophiles, plaquettes, hématies). L'accident cytolytique survient le plus souvent lors de la réintroduction du médicament et correspond à la fixation sur les cellules de l'anticorps ou de complexes immuns. L'activation du système du complément déclenche les lésions membranaires et une cytolyse.

Il est le plus souvent difficile de démontrer *in vitro* cette immunisation. Les critères diagnostiques sont en général indirects et reposent sur l'anamnèse, la chronologie, l'intensité de l'accident, sa régression rapide à l'arrêt du traitement et, parfois, malheureusement, sa récurrence lors d'une réintroduction du médicament. Les agranulocytoses aiguës immuno-allergiques restent des accidents graves pouvant entraîner le décès. Les « prototypes » sont les accidents liés à l'amidopyrine et aux sulfamides. De nombreux autres médicaments, en particulier dans la classe des psychotropes, peuvent être responsables d'agranulocytose ou de neutropénie impliquant probablement un autre mécanisme, dépendant de la dose. En ce qui concerne les thrombocytopénies immuno-allergiques, il faut être averti de la présence de certaines substances dérivées de la quinine dans certaines boissons.

Cytopénies immunes néonatales

Les cytopénies immunes néonatales répondent à un mécanisme totalement différent, puisqu'il s'agit ici d'une allo-immunisation avec apparition d'anticorps maternels dirigés contre des antigènes érythrocytaires (le plus souvent Rhésus) ou plaquettaires (le plus souvent du groupe P/a1) exprimés par les cellules du fœtus et d'origine maternelle.

La maladie hémolytique Rh peut se compliquer de mort fœtale par anémie ou d'ictère nucléaire néonatal par encéphalopathie bilirubinémique.

La thrombocytopénie allo-immune P/a1 peut s'accompagner d'hémorragies intracrâniennes aux périodes anténatales, per-natales et post-natales.

La gravité potentielle de ces accidents souligne l'importance de la prévention de cette allo-immunisation, et en particulier de la prévention de l'immunisation anti-D par l'administration d'immunoglobulines Rh chez les femmes enceintes Rh⁻.

Conclusion

La relative fréquence des cytopénies d'origine immunologique en a fait un modèle d'exploration classique des mécanismes impliqués dans l'auto-immunité. Toutefois, en dehors des anémies hémolytiques auto-immunes, la démonstration de ce mécanisme est souvent difficile et réservée à certains laboratoires spécialisés.

De ce fait, la démarche diagnostique reste encore assez souvent indirecte. Un certain nombre de causes ou de maladies associées sont communes à l'ensemble des cytopénies auto-immunes, et en particulier certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux

disséminé, les hémopathies lymphoïdes chroniques comme la leucémie lymphoïde chronique, certaines infections virales, et les déficits immunitaires comportant une hypo- γ -globulinémie grave. Les traitements font le plus souvent appel à la corticothérapie, voire à d'autres immunosuppresseurs et à la splénectomie. ■